

DAR SENTIDO A EVIDENCIAS: INTERPRETANDO UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA SOBRE MEDICAMENTOS

Fraga Fuentes MD¹, Tenías Burillo JM², Jerez Fernández E¹,
Sánchez Ruíz de Gordo M¹, López Sánchez P¹.

¹Servicio de Farmacia. ²Unidad de Apoyo a la Investigación.
Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan (Ciudad Real).

Valorar revisiones sistemáticas sobre medicamentos sólo requiere considerar cuatro puntos fundamentales: la pregunta formulada, la búsqueda de la mejor evidencia, la valoración de los estudios incluidos, la síntesis de la evidencia y, además, es conveniente utilizar una lista guía para poder interpretarlos adecuadamente.

INTRODUCCIÓN

Una revisión sistemática (RS) es un artículo de investigación, sobre una pregunta concreta, que identifica estudios relevantes, valorando su calidad y sintetizando sus resultados utilizando una metodología científica. La unidad de análisis son los estudios originales primarios¹. La finalidad de una RS es intentar responder una pregunta clínica concreta valorando todas las pruebas disponibles procedentes de las investigaciones realizadas².

El número de RS se ha incrementado de forma considerable en los últimos años. Ya en 2010 Bastian *et al*³, encontraron que se publicaban 11 revisiones al día. Los autores consideran que son necesarias la racionalización y la innovación en los métodos de las RS para dar respuesta a las preguntas generadas por los pacientes.

En este boletín se describirán los puntos claves que deben tenerse en cuenta para analizar críticamente una RS.

¿POR QUÉ REALIZAR UNA RS?

Existen diversos motivos para realizar e interpretar una RS. Así, se considera que las RS son la fuente más fiable para informar la toma de decisiones médicas; además, en diversos sistemas de clasificación para valorar la calidad de la evidencia están clasificadas como el más alto nivel de evidencia^{4,5}.

Las RS ayudan a dar sentido a la amplia cantidad de información científica existente por medio del proceso científico:

- Pueden ayudar a reducir el sesgo en la obtención de los resultados.
- Mejoran la precisión y el poder de los resultados.
- Resumen la evidencia sobre la eficacia de una aproximación particular.

- Analizan la generalización de los hallazgos.
- Identifican lagunas de conocimiento y la necesidad de investigación adicional.

¿Por qué son útiles las RS?

- Existe publicada demasiada información, sólo en MEDLINE se pueden localizar más de 22 millones de citas de literatura biomédica.
- Falta de tiempo para procesar la información.
- En ocasiones existe información contradictoria.

LAS RS REDUCEN AMPLIAS CANTIDADES DE INFORMACIÓN EN PORCIONES MANEJABLES

¿Por dónde empezar?. ¿Sabemos diferenciar una RS de una narrativa?

Definiciones (Tabla 1):

• **RS:** Es la revisión de una pregunta formulada claramente, que utiliza métodos sistemáticos y explícitos para identificar, seleccionar y evaluar críticamente la investigación relevante, y para obtener y analizar los datos de los estudios que son incluidos en la revisión.

• **Revisión narrativa:** Revisión que no sigue un proceso sistemático.

• **Metanálisis:** Es un método estadístico que se utiliza en algunas revisiones sistemáticas para resumir/combinar los resultados de los diferentes estudios o intentar analizar/explicar la obtención de diferentes resultados sobre la misma pregunta de investigación. Las RS en las que no es posible/conveniente realizar un metanálisis se conocen como RS cualitativas.

Tabla 1. Comparación de una revisión sistemática y una revisión narrativa.

Característica	Revisión narrativa	Revisión sistemática
Pregunta de investigación.	Con frecuencia amplia y poco definida.	Clara, concreta, centrada en una cuestión clínica bien definida.
Fuentes de información y revisión de la literatura.	Generalmente no especificada. No dirigida a localizar todos los estudios. Alta probabilidad de sesgo.	Estrategia de búsqueda sistemática y explícita de todas las fuentes y artículos potencialmente relevantes. Búsqueda reproducible.
Selección de estudios.	Generalmente sin criterios de selección. Alta probabilidad de sesgo.	Descripción explícita de criterios de selección. Selección aplicada de manera uniforme.
Calidad de los estudios.	Generalmente no evaluada.	Evaluación crítica de la calidad metodológica de los estudios revisados.
Síntesis de datos.	Resumen subjetivo generalmente cualitativo, sin un estimador estadístico.	Basada en la calidad metodológica de los estudios, a menudo resumida (cuantificada) por un estimador estadístico. Resumen cualitativo y en ocasiones cuantitativo (metanálisis).

PUNTOS CLAVES PARA VALORAR UNA RS

Para evaluar una RS es necesario preguntarse si los autores de la misma han seguido un proceso sistemático y ordenado en su realización, desde la formulación de la pregunta hasta la interpretación de los resultados finales (Tabla 2).

Tabla 2. Puntos claves a considerar en la evaluación crítica de una RS.

Fases de realización	Criterios de Evaluación
Formulación de la pregunta clínica	Identificar los componentes de la pregunta (PICO)
Elección del diseño	Cada pregunta tiene su diseño ideal
Criterios de elegibilidad de los estudios	Los criterios de selección de los estudios deben de ser claros y explícitos (PICO)
Búsqueda de información	La búsqueda debe ser exhaustiva y reproducible
Valoración de la calidad de los estudios	Lectura crítica de los estudios mediante instrumentos validados (CASPe, OSTEBA, SIGN,..)
Extracción de datos	Por al menos dos investigadores de forma independiente
Evaluación de la heterogeneidad	Valorar las principales fuentes de la heterogeneidad: clínica, metodológica, estadística
Combinación de los resultados	La técnica de metanálisis es la adecuada a la naturaleza de los datos
Análisis adicionales (de subgrupos, sensibilidad)	Solamente deben de realizarse y valorarse aquellos planificados y basados en hipótesis previas

FORMULACIÓN DE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Se deben identificar sin ambigüedades todos los componentes esenciales de la pregunta que la RS pretende contestar (acrónimo PICO):

- P: Paciente o Participantes.
- I: Intervención/es.
- C: Comparación/es.
- O: Outcome (Desenlaces).

También es conveniente considerar el momento en el que se realizaron los estudios y el ámbito de realización (a nivel hospitalario, ambulatorio, etc). Estos criterios, junto con el diseño del estudio, deben servir de guía para identificar qué estudios son elegibles y cuáles no.

Un aspecto fundamental es minimizar la ambigüedad, por lo que ésta debe evitarse a la hora de establecer los criterios de inclusión y de exclusión de los estudios a incluir. La elección de estos criterios en la pregunta clínica puede introducir el *sesgo de selección*⁶.

BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Es un paso clave ya que en función de la estrategia establecida los resultados pueden ser diferentes. Una búsqueda global y no sesgada de la literatura biomédica es una de las diferencias claves entre una RS y una revisión narrativa.

Una RS comienza por una búsqueda exhaustiva y amplia en múltiples fuentes con el objetivo de identificar y localizar la mejor evidencia en relación con la pregunta de investigación. Para evitar el *sesgo de selección* debe utilizarse un método sistemático y objetivo para localizar todos los artículos de calidad. Una RS debe incluir un protocolo que muestre los métodos usados para la búsqueda de la literatura: debe especificar bases de datos consultadas, estrategia de búsqueda, palabras claves, límites utilizados (idioma, período de tiempo, etc). Es conveniente valorar los límites aplicados por la posibilidad de sesgos. *Un punto fundamental es que la búsqueda sea reproducible.*

La búsqueda de estudios se realizará en las principales bases de datos bibliográficas. Para la selección de ensayos clínicos como mínimo debe de haberse realizado la búsqueda en The Cochrane Controlled Trials (CCTR), MEDLINE y EMBASE.

Ya que no todos los estudios están incluidos en las bases de datos y algunos pueden no recuperarse con las palabras claves usadas, la búsqueda debe incluir, además, una búsqueda manual en las referencias de los artículos localizados, en revistas relevantes, congresos, también a través de contactos con expertos en la materia y con las compañías farmacéuticas para aumentar la exhaustividad de la detección e intentar identificar trabajos no publicados, por lo que también es conveniente abordar la búsqueda en registros de ensayos clínicos^{2,7}. La Tabla 3 incluye algunas de las principales bases de datos y registros de ensayos clínicos en los que se debe abordar la búsqueda.

Tabla 3. Bases de datos y registros de ensayos clínicos.

Bases de datos	
MEDLINE www.pubmed.com	Biomédica. Actualmente incluye más de 5.000 revistas y más de 22 millones de citas. Tesauro propio (MeSH). Gratuita
EMBASE www.embase.com	Centrada en farmacia y medicina clínica. Actualmente incluye 7.600 revistas y más de 24 millones de citas. Tesauro propio (EMTREE). De pago
The Cochrane Controlled Trials http://www.update-software.com/BCP	Incluye registros de ensayos clínicos en ciencias de la salud
SCOPUS www.scopus.com	49 millones de registros, 78% con resumen. Cubre 100% de Medline. Incluye sobre 3,5 millones de resúmenes de congresos. De pago
WOK (web of Knowledge) http://www.accesowok.fecyt.es/	49 millones de registros. 12.000 revistas. Resúmenes de congresos. De pago. Licencia gestionada por FECYT para algunas instituciones
Registros de ensayos clínicos en marcha	
Current Controlled Trials www.controlled-trials.com	Metaregistro de ensayos clínicos controlados en proceso de todo el mundo
Clinical Trials.gov www.clinicaltrials.gov	Servicio del NIH. Actualmente incluye 144.308 estudios de 185 países
Registro de protocolos de revisiones sistemáticas	
PROSPERO: http://144.32.150.25/PROSPERO	

Toda RS debería incluir un diagrama de flujo con la descripción de todo el proceso desde la identificación inicial de los estudios potencialmente relevantes hasta la selección definitiva de éstos (Figura 1)⁸.

VALORACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS RECUPERADOS

Los estudios recuperados deben ser evaluados mediante criterios validados por al menos dos investigadores de forma independiente. Cuando el tipo de estudio es un ensayo clínico se pueden consultar y utilizar diferentes tipos de planillas disponibles (CASPe, OSTEBA, SIGN), que ayuden a valorar los aspectos claves⁹. En general, se deben evitar escalas resumidas (como la de Jadad) y se recomienda mostrar el riesgo de sesgo para cada uno de los apartados clave del ensayo.

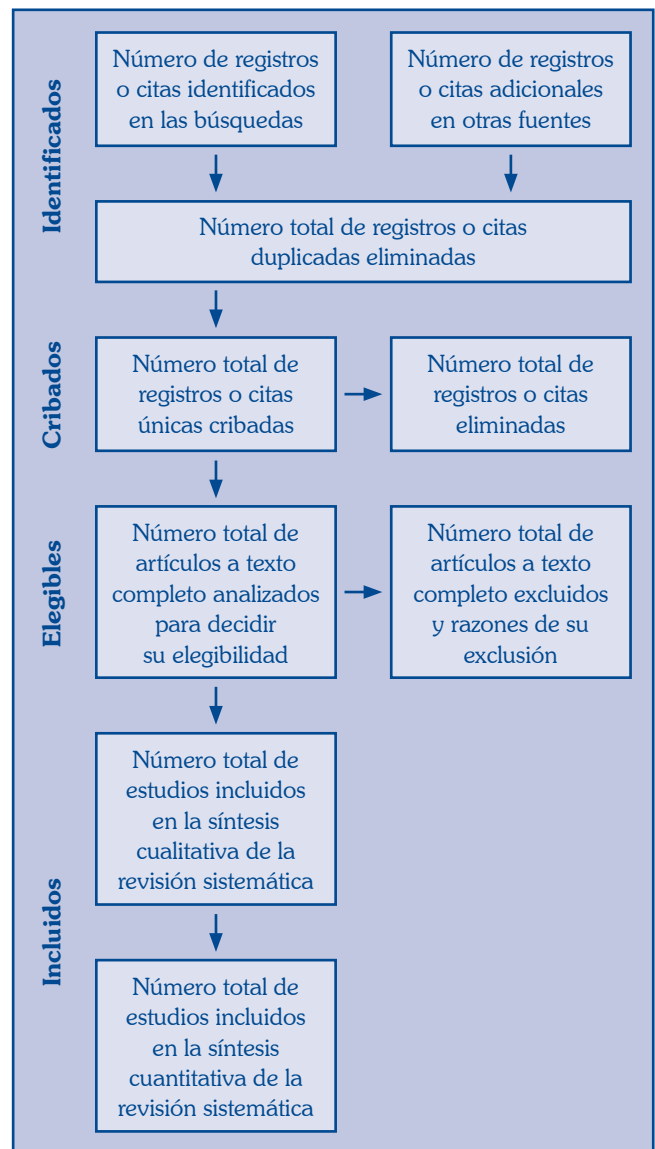
En un ensayo clínico los posibles sesgos que se deben valorar son los de selección, realización, detección, desgaste y notificación (Tabla 4). Se recomienda que la evaluación de los sesgos se realice de forma individualizada y no mediante escalas o listas de verificación.

El sesgo de informe

El sesgo de informe engloba a toda una familia de sesgos que influyen en la diseminación de los hallazgos de la investigación. Estos sesgos se relacionan con la naturaleza y dirección de los resultados y se producen por el hecho de que los resultados "positivos" y significativos (aquellos que indican que una intervención es eficaz), respecto a los negativos y no significativos, tienden a publicarse más rápidamente^{11,12}, en inglés, más de una vez, en revistas de alto impacto y a recibir por tanto más

citaciones^{12,13}. Por ello, al realizar una RS existe la posibilidad de mostrar con más facilidad y en mayor proporción un tipo de resultado (el más visible) que otro. El origen de este sesgo puede ser muy diverso, desde la propia inhibición de los autores y promotores a publicar determinados resultados no favorables a sus hipótesis a la mayor facilidad de editores y revistas a publicar resultados más atractivos¹³.

Figura 1. Diagrama de flujo de información en las diferentes etapas de una RS



En una RS una vía para minimizar la presencia de este sesgo es llevar a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva que incluya no solo las fuentes más "oficiales" (revistas indexadas) sino también aquellas de más difícil acceso (tesis doctorales, congresos, registros, etc).

La exploración de un posible sesgo de informe en una RS se puede realizar con métodos gráficos y estadísticos. Entre los primeros el más utilizado es el **funnel plot** o gráfico de embudo en el que se representa el efecto del estudio (OR, RR, diferencia de medias) en el eje de abscisas frente a una medida de la precisión del resultado (generalmente el error estándar o su inverso) en el de ordenadas. Este gráfico en ausencia de un sesgo de informe tendrá una forma simétrica triangular, con una base más ancha (los estudios de menor precisión) y un vértice estrechado, alrededor de la estimación global del efecto. Cuando se produce un sesgo de publicación se observarán ausencias, generalmente

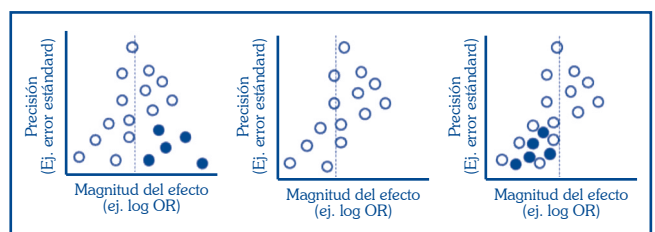
en la base y en la zona de negatividad y no significación que le conferirán un aspecto asimétrico. Estas asimetrías también pueden producirse por una baja calidad de los estudios de pequeño tamaño que tienden a sobreestimar el efecto beneficioso de la nueva terapia (Figura 2). Por otro lado, la interpretación de este tipo de gráficos es subjetiva y es muy poco reproducible cuando el número de estudios es pequeño¹⁴.

Se han propuesto otros métodos estadísticos, más objetivos, basados en la supuesta ausencia de correlación entre el tamaño del efecto y su precisión¹⁵.

Tabla 4. Tipos de sesgos en un ensayo clínico aleatorizado.		
Tipo de sesgo	Efecto	Dominios a valorar
Sesgo de selección	Diferencias sistemáticas en los grupos de comparación	Generación y ocultación de la secuencia aleatoria
Sesgo de realización	Diferencias entre grupos en la atención y cointervenciones recibidas	Enmascaramiento de las intervenciones
Sesgo de detección	Sobre o infraestimación de los resultados detectados	Falta de enmascaramiento de las intervenciones
Sesgo de desgaste	Pérdidas diferenciales en los abandonos del estudio	Seguimiento de los pacientes
Sesgo de notificación	Diferencias entre los hallazgos presentados y no presentados	Notificación selectiva de los resultados

Fuente: Cochrane handbook¹⁰.

Figura 2. Ejemplo de gráfico de embudo (funnel plot) ante la ausencia de sesgo de informe (izquierda), con un claro sesgo de publicación a favor de la intervención (centro) y por una sobre estimación del efecto de la terapia por baja calidad de los estudios de pequeño tamaño (derecha).

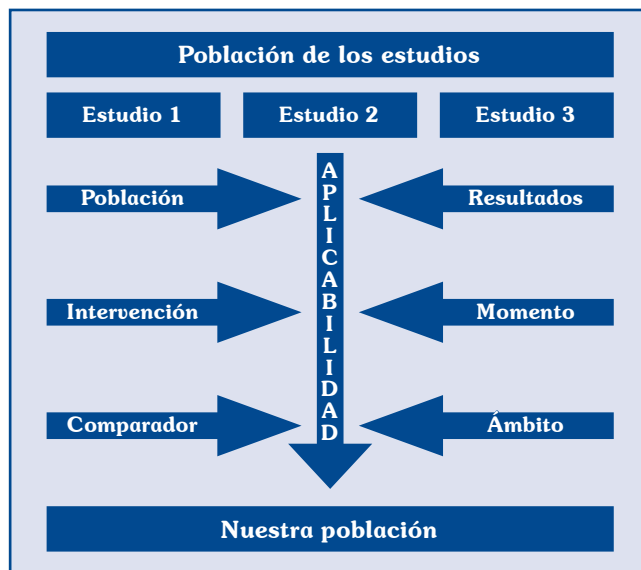


Valoración de la heterogeneidad de los resultados¹⁶

Es inevitable que los estudios que se agrupan en una RS difieran. Se denomina heterogeneidad a cualquier tipo de variabilidad entre los estudios de una RS. La variabilidad en los participantes, las intervenciones y los resultados estudiados se puede describir como **diversidad clínica** (algunas veces llamada heterogeneidad clínica), y la variabilidad en el diseño del estudio y el riesgo de sesgo se puede describir como **diversidad metodológica** (algunas veces llamada heterogeneidad metodológica). La variabilidad en los efectos de la intervención que se evalúan en diferentes estudios se conoce como **heterogeneidad estadística** y es consecuencia de la diversidad clínica

o metodológica, o ambas, entre los estudios. La heterogeneidad estadística se manifiesta en que los efectos de la intervención observados son más diferentes entre sí que lo que sería de esperar si se debieran sólo al error aleatorio (azar). La heterogeneidad clínica va a determinar la aplicabilidad de la RS¹⁷ (Figura 3).

Figura 3. Relación entre heterogeneidad clínica y aplicabilidad (adaptada de West et al¹⁷)



Se puede esperar que las diferencias entre los estudios en cuanto a factores metodológicos como el uso del cegamiento y la ocultación de la asignación, o si existen diferencias entre los estudios en cuanto a la forma en que se definen y miden los resultados, den lugar a diferencias en los efectos observados de la intervención. La heterogeneidad asociada solamente con la diversidad metodológica indicaría que los estudios presentan diferentes grados de sesgo. Se deberían describir los enfoques para manejar la heterogeneidad clínica, así como la manera en que los autores determinarán si se considera apropiado un metaanálisis.

Es importante considerar hasta qué grado los resultados de los estudios son consistentes. Si los intervalos de confianza para los resultados de los estudios individuales tienen escasa superposición, habitualmente indica la presencia de *heterogeneidad estadística*.

En todo metaanálisis deben definirse los métodos para identificar la heterogeneidad estadística (por ejemplo visualmente, utilizando I², haciendo una prueba del Ji cuadrado).

La prueba del Ji cuadrado (χ^2 , o Chi2) evalúa si las diferencias observadas en los resultados son compatibles con el azar. Un valor de p bajo (<0,10) proporciona indicios de heterogeneidad en los efectos de la intervención (variación en las estimaciones más allá del azar). Aunque algunos autores consideran que como siempre existe diversidad clínica y metodológica en un metaanálisis, la heterogeneidad estadística es inevitable.

El estadístico I² describe el porcentaje de la variabilidad en las estimaciones del efecto que se debe a la heterogeneidad en lugar de al error de muestreo (azar). Es difícil establecer umbrales pero la Cochrane ha establecido la siguiente guía de interpretación:

Guía de interpretación de la heterogeneidad según I².

0% al 40%: pudiera no ser importante;
 30% al 60%: puede representar heterogeneidad moderada*;
 50% a 90%: puede representar heterogeneidad significativa*;
 75% al 100%: heterogeneidad considerable*.

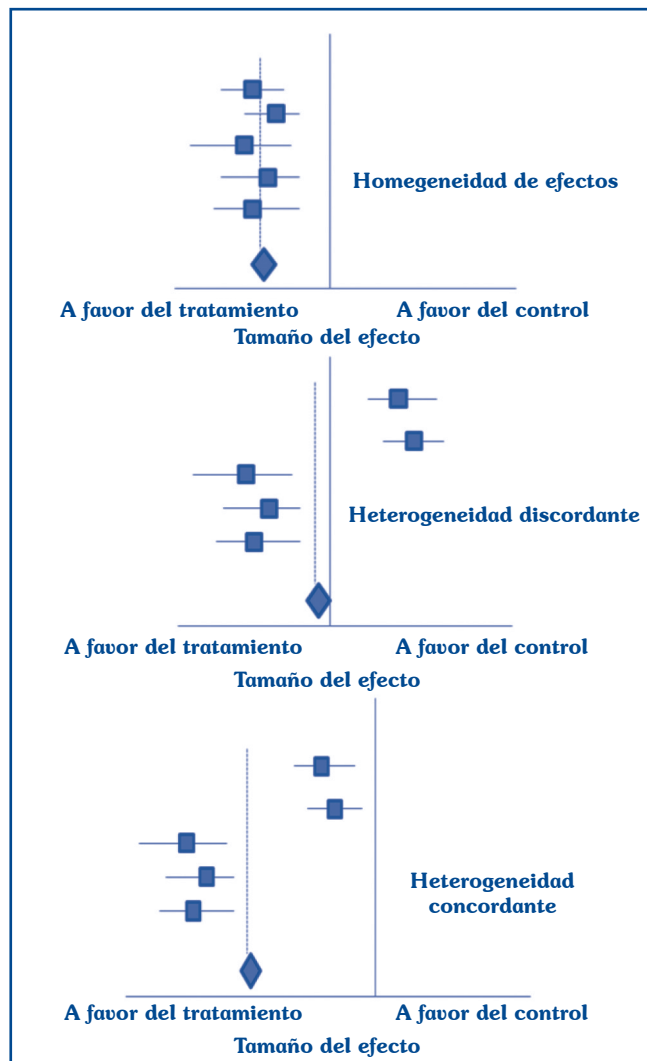
*La importancia del valor de I² observado depende de la magnitud y dirección de los efectos y la fuerza de los tests de heterogeneidad (p.ej. el valor de p de la prueba de Ji cuadrado, o un intervalo de confianza para I²).

$$I^2 = \left(\frac{Q - df}{Q} \right) \times 100\%$$

Q estadístico Ji cuadrado
 Df grados de libertad

Visualmente observando el *forest plot* podemos determinar si existe homogeneidad de efectos, heterogeneidad concordante o heterogeneidad discordante (Figura 4).

Figura 4. Homogeneidad y tipos de heterogeneidad



SÍNTESIS DE LOS RESULTADOS

Los resultados de una RS pueden sintetizarse en un único resultado mediante una técnica estadística denominada metanálisis. Para llevarla a cabo deberían haberse descartado previamente la presencia de una heterogeneidad clínica y

metodológica importantes. Un sesgo de informe relevante también debería ser motivo para evitar la síntesis estadística de los datos.

En estos casos en los que el metanálisis no es posible o deseable, la RS debe de utilizar métodos subjetivos para la interpretación de la dirección del efecto, su tamaño y consistencia. Este tipo de RS denominadas como “síntesis narrativas” o “revisiones sistemáticas cualitativas” no deben de confundirse con las revisiones narrativas ya que siguen siendo RS, en las que los resultados de los estudios recomiendan evitar una síntesis estadística (metanálisis).

El metanálisis puede realizarse con diferentes técnicas estadísticas y para diferentes tipos de indicadores de resultado. En general, las técnicas de metanálisis se basan en un resumen ponderado de los resultados de los estudios individuales. La ponderación se realiza en relación a una medida de la precisión de los resultados (inverso de la varianza por ejemplo).

El *metanálisis de efectos fijos* asume que todos los estudios estiman el mismo efecto y que la única fuente de heterogeneidad entre los mismos es el azar. Por otro lado, en el *metanálisis de efectos aleatorios* cada estudio estima un efecto diferente aunque siguiendo una distribución conocida entre los estudios.

Para cada tipo de indicador (dicotómico, continuo, tiempo hasta el evento y tasas de incidencia, fundamentalmente) se utilizan diferentes medidas de asociación y diferentes métodos de síntesis (Tabla 5). Otras medidas derivadas como el NNT no se deben metanalizar aunque se pueden derivar de la síntesis estadística de otras medidas de asociación como RR, OR y HR¹⁸.

Tabla 5. Tipos de variables y medidas de asociación.

Tipo de variable	Ejemplo	Medida de asociación
Dicotómica	Evento cardiovascular grave (ej. infarto de miocardio)	Odds Ratio (OR), Riesgo Relativo (RR)
Continua	Cambios en los niveles de colesterol	Diferencia estandarizada de medias
Tiempo hasta el evento	Meses hasta progresión enfermedad neoplásica	Hazard Ratio (HR)

REPRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

Los resultados de una RS se pueden representar en un diagrama denominado *forest plot* (término acuñado en 1976). En él deben quedar claros los siguientes elementos:

- La escala de la asociación (normalmente logarítmica en las razones de riesgo y lineal en las diferencias de medias).
- La estimación, el peso o ponderación y la imprecisión de cada estudio.
- La síntesis global de los estudios, que suele representarse en forma de diamante.

Para mejorar la interpretación se suelen añadir dos líneas verticales que sirven como referencia para delimitar el valor nulo de no efecto (sobre el 1 en caso de razones de riesgo ó 0 en las diferencias) y el resumen del metanálisis (Figuras 5 y 6).

OTROS TIPOS DE RS

Aunque lo habitual es realizar RS de ensayos clínicos aleatorizados, ya que este diseño es el que más asegura la comparabilidad de los grupos, también existen RS de estudios observacionales, aunque en este caso existe más controversia de cómo debe realizarse la RS, ya que con estos diseños (casos y controles, estudios de cohortes, etc) es más probable la presencia de sesgos cuya magnitud y dirección a menudo es difícil de prever².

Desde hace unos años, se están desarrollando nuevos métodos analíticos que permiten obtener estimaciones del efecto relativo de los distintos tratamientos a partir de comparaciones indirectas, considerando la red completa de estudios disponibles sobre esos medicamentos. Los *metanálisis en red* (“*network meta-analysis*”), o metanálisis con comparaciones múltiples, son de gran utilidad cuando no existen comparaciones directas entre los tratamientos pero sí existen comparaciones con un comparador común¹⁹.

Un método particularmente potente para investigar los efectos potenciales de los subgrupos es el *metanálisis de datos de pacientes individuales* que implica la obtención de información individual de los pacientes incluidos en cada uno de los ensayos. Estos metanálisis tienen las siguientes ventajas cuando determinan posibles diferencias en los subgrupos:

1. Todas las comparaciones entre los subgrupos están dentro del estudio en lugar de entre los estudios.
2. Usar las características individuales de los pacientes, en lugar del resumen de las características de los pacientes incluidos en el estudio, evita inferencias erróneas debido a la falacia ecológica.

Otras ventajas de los metanálisis de datos de pacientes individuales incluyen el uso de definiciones y análisis estandarizados en todos los estudios, la determinación precisa de todos los datos pertinentes, y el ajuste de las variaciones en el pronóstico individual del paciente al inicio del estudio²⁰.

¿CÓMO PODEMOS ANALIZAR CRÍTICAMENTE Y VALORAR LA CALIDAD DE LAS RS/METANÁLISIS?

Existen directrices para la comunicación de las diferentes RS/metanálisis, que también pueden ayudarnos a valorarlas críticamente:

- Declaración PRISMA para la comunicación de RS y metanálisis (www.prisma-statement.org).
- Declaración MOOSE para comunicación de metanálisis de estudios observacionales²¹.

Diferentes organismos y/o instituciones disponen de listas guía para valorar críticamente las RS/Metanálisis: CASPe, OS-TEBA, SIGN, CEBM.

Además, existen diferentes herramientas para valorar la calidad:

- AMSTAR: Herramienta para valorar la calidad metodológica de las RS²².

- La *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) dispone tanto de listas guía para evaluar críticamente las RS, como de notas metodológicas que ayudan a valorar la calidad de las RS (<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>).

CONCLUSIONES

Las RS constituyen una herramienta para sintetizar la evidencia científica, pero requieren realizarse siguiendo una estricta metodología y valorando la calidad para evitar conclusiones sesgadas.

Las RS y los metanálisis si se realizan rigurosamente pueden ser útiles para la toma de decisiones en la práctica clínica.

Los metanálisis proporcionan una estimación del efecto global del tratamiento y permiten detectar efectos beneficiosos y perjudiciales de los mismos.

Es muy importante a la hora de valorar las RS estudiar la heterogeneidad clínica y metodológica, así como la estadística para conocer con cierto grado de certeza si los resultados obtenidos pueden aplicarse a nuestra población.

Nuevos modelos de RS pueden ayudar a complementar lo que aportan las RS clásicas.

RECURSOS RECOMENDADOS:

CASPe: Programa de habilidades en lectura crítica. Dispone de herramientas muy interesantes para facilitar la lectura crítica: listas guía y calculadoras. Disponible en: www.redcaspe.org. (Requiere registro gratuito).

CEBM. Centre for Evidence Based. Contiene gran cantidad de información y recursos indispensables en medicina basada en la evidencia. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=1000>.

EQUATOR network. Centro de recursos para la presentación correcta de informes sobre estudios de investigación sanitaria. <http://www.equator-network.org/home/>.

Fichas de Lectura Crítica de Osteba:
<http://www.lecturacritica.com/es/>.

Página de la Universidad de Queensland. Australia. Compendio de recursos. Disponible en: <http://www.library.uq.edu.au/hsl/ebp/ebpresources.html>.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network.
<http://www.sign.ac.uk/methodology/checklists.html>.

Web del Servicio de Farmacia del Hospital General Mancha Centro. Recursos de lectura Crítica. Disponible en: http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=157&Itemid=286.

Figura 5. Ejemplo de forest plot del metanálisis de un indicador binario

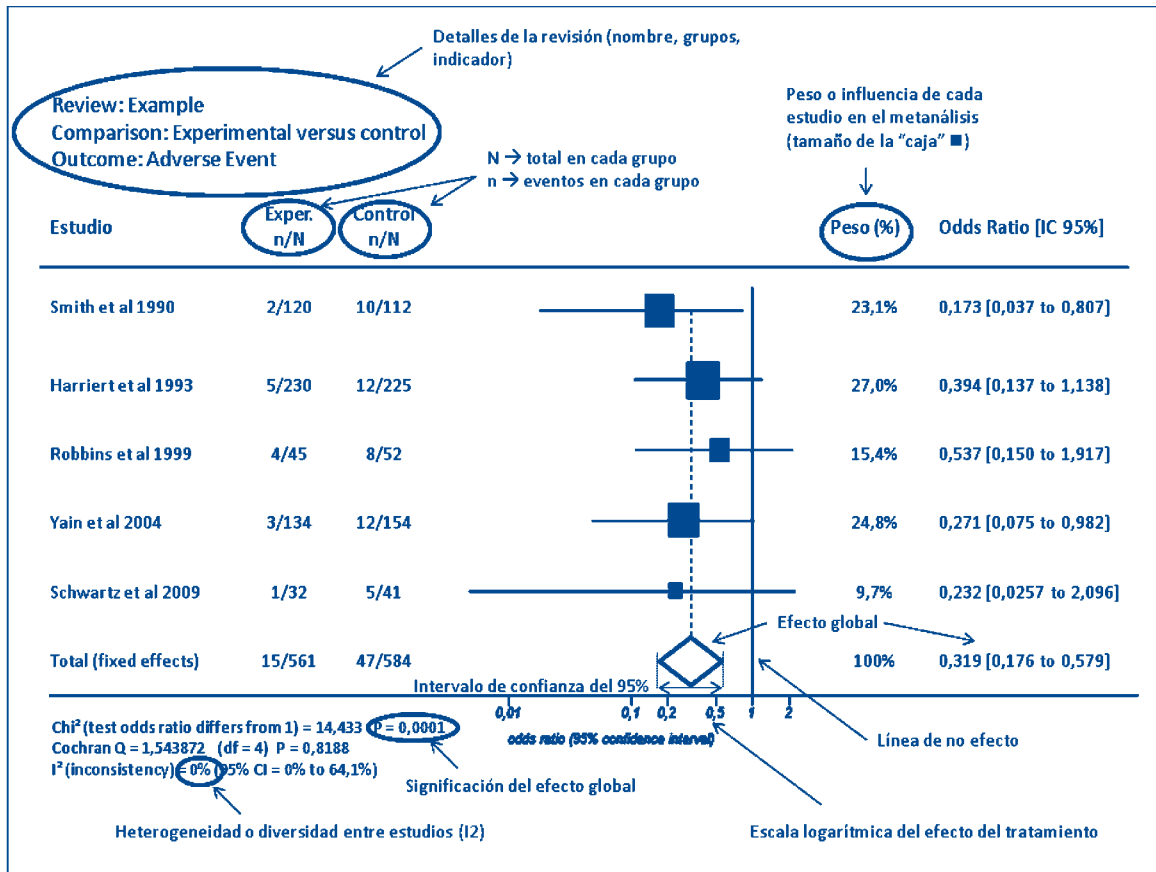
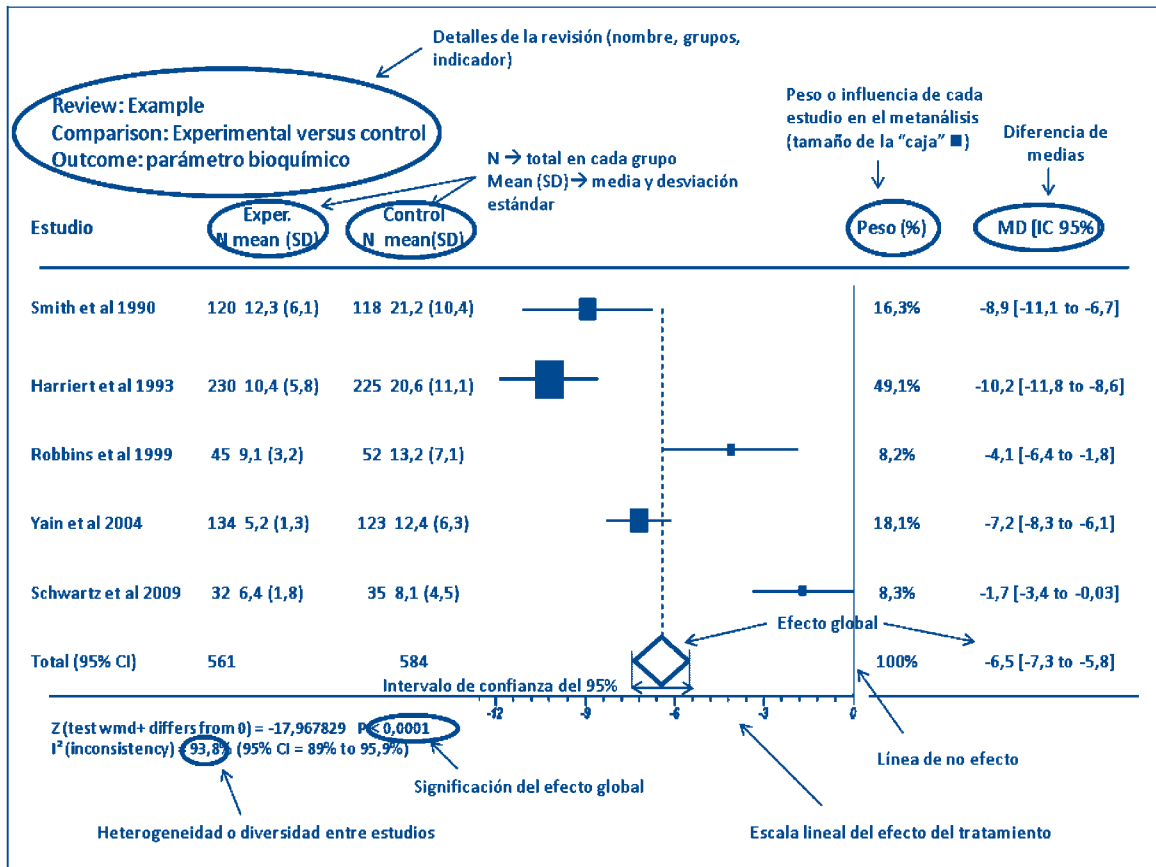


Figura 6. Ejemplo de forest plot del metanálisis de un indicador cuantitativo



BIBLIOGRAFÍA

1. Ferreira I, Urrútia G, Alonso-Coello P. Revisiones sistemáticas y metanálisis: bases conceptuales e interpretación. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64(8): 688-96.
2. Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación clínica y epidemiológica. 4ª ed. Elsevier España, S. L. 2013. ISBN: 978-84-8086-941-6.
3. Bastian H, Glasziou P, Chalmers I. Seventy-five trials and eleven systematic reviews a day: how will we ever keep up? *PLoS Med*. 2010 Sep 21; 7(9): e1000326. doi: 10.1371/journal.pmed. 1000326.
4. SING 50: A guideline developer's handbook. Annex B. Key to evidence statements and grades of recommendation. [Acceso: 27/04/2013]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/50/annexb.html>.
5. OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. Disponible en: <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
6. McDonagh M, Peterson K, Raina P, Chang S, Shekelle P. Avoiding Bias in Selecting Studies. *Methods Guide for Comparative Effectiveness Reviews*. (Prepared by the Oregon Health & Science University, McMaster University, and Southern California Evidence based. Practice Centers under Contract No. 290-2007-10057-I.) AHRQ Publication No. 13-EHC045-EF. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; February 2013. www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
7. Glasziou P, del Mar C, Salisbury J. *Evidence-Based Practice Workbook. Second Edition*. Canberra. Blackwell Publishing. 2007.
8. Urrútia G, Bonfill X. PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metanálisis. *Med Clin* 2010; 135(11): 507-11.
9. Fraga Fuentes MD, Tenías Burillo JM, Ruíz Martín de la Torre R, López Sánchez P, Jerez Fernández E, Valenzuela Gámez JC. Dar sentido a evidencias: Aspectos claves a valorar en los ensayos clínicos sobre medicamentos. *Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha*. Vol XIII, Nº 2. [acceso: 30/04/13]. Disponible en: http://sescam.jccm.es/web1/profesionales/farmacia/usoRacional/documentos/fich_descarga_XIII_02_EC_01082012.pdf.
10. Higgins JPT and Altman DG. Assessing risk of bias in included studies-Cochrane Handbook for Systematic reviews of interventions. Higgins JPT and Green S editors. John Wiley & Sons, Chichester, UK, 2008, pp 187-235.
11. Suñé P, Suñé JM, Montoro JB (2013) Positive Outcomes Influence the Rate and Time to Publication, but Not the Impact Factor of Publications of Clinical Trial Results. *PLoS ONE* 8(1): e54583. doi: 10.1371/journal.pone. 0054583.
12. Stern JM, Simes RJ. Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research projects. *BMJ*. 1997 Sep 13; 315(7109): 640-5.
13. Lundh A, Barbateskovic M, Hróbjartsson A, Gøtzsche PC. Conflicts of interest at medical journals: the influence of industry-supported randomised trials on journal impact factors and revenue-cohort study. *PLoS Med*. 2010 Oct 26; 7(10): e1000354. doi: 10.1371/journal.pmed. 1000354. Erratum in: *PLoS Med*. 2011 Feb;8(2). doi: 10.1371/annotation/7e5c299c-2db7-4ddf-8eff-ab793511eccd.
14. Terrin N, Schmid CH, Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias *J Clinl Epidemiol*. 2005; 58 (9): 894-901.
15. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Sterne JAC, Egger M y Moher D. Capítulo 10. Análisis del sesgo de informe. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0. [actualizada en marzo de 2011][Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012, pp 305-344. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
16. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG (editors). Capítulo 9: Análisis de los datos y realización de los metanálisis. *Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones*, versión 5.1.0. [actualizada en marzo de 2011][Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012, pp 258-304. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>.
17. West SL, Gartlehner G, Mansfield AJ, Poole C, et al. Comparative Effectiveness Review Methods: Clinical Heterogeneity. Agency for Healthcare Research and Quality; September 2010. *Methods Research Paper*. AHRQ Publication No. 10-EHC070-EF. Available at <http://effectivehealthcare.ahrq.gov/>.
18. Altman DG, Andersen PK. Calculating the number needed to treat for trials qher the outcome is time to event. *BMJ*. 1999; 319: 1492-5.
19. Catalá-López F, Tobías A. Síntesis de la evidencia clínica y metanálisis en red con comparaciones indirectas. *Med Clin* 2013; 140(4): 182-7.
20. Nordmann AJ, Kasenda B, Briel M. Meta-analyses: what they can and cannot do. *Swiss Med Wkly* 2012; 142: w13518.
21. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000; 283(15): 2008-12.
22. Shea B, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, et al. Development of AMSTAR: A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews. *BMC Medical Research Methodology*. 2007; 7: 10. doi: 10.1186/1471-2288-7-10.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Flor García A, Rubio Pulido O, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Áreas de Gestión Integradas y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Albacete y Toledo. SESCAM.



Edita SESCAM - Área de Farmacia

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM.

Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/27.41.00 Fax: 925/27.41.44 E-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: TO-602-2012